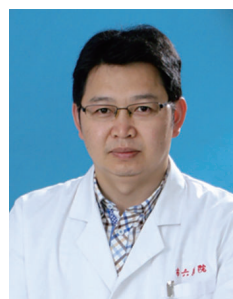


DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.002

· 专家论坛 ·

癌症相关成纤维细胞的异质性及其在靶向治疗中的应用

闫廷, 杨治力(上海交通大学附属第六人民医院 甲乳疝外科, 上海 200233)



杨治力 外科学博士, 硕士生导师, 上海市第六人民医院甲乳疝外科副主任医师。1997年湖南医科大学(现中南大学湘雅医学院)获学士学位、2003年获硕士学位, 2010年在上海交通大学医学院获博士学位、2009年墨尔本Ludwig癌症研究中心访问学者。兼任中华快速康复医学协会疝外科组委员、长三角疝与腹壁外科协会委员、《中国普通外科杂志》中青年编委。长期从事甲状腺癌分子遗传学及其精准治疗、腹壁疝的发生机制及修补材料的开发研究, 擅长甲状腺微癌侧区转移手术方案的个体化选择及女性腹股沟疝的保留子宫圆韧带的经腹腔镜修补术的优化。主持国家自然科学基金1项、上海交通大学医工交叉基金1项, 以第一作者或通信作者身份发表学术论文20余篇, 参编学术专著6部。

[摘要] 癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中最丰富和最关键的组成部分之一, 不仅为肿瘤细胞提供物理支持, 也在促进或延缓肿瘤发生发展方面起着关键作用。CAF是一类高度丰富和异质性明显的间充质细胞系, 包含大量不同表型和功能的细胞亚群, 针对其异质性的靶向治疗也应运而生。本文阐述CAF来源、表型和功能相关的异质性, 以及在靶向治疗中应用的研究进展, 以期提高对恶性肿瘤中CAF的认识。

[关键词] 肿瘤相关成纤维细胞; 肿瘤微环境; 异质性; 靶向治疗

[中图分类号] R730.54; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)12-1319-09

Heterogeneity of cancer-associated fibroblast and its application in targeted therapy

YAN Ting, YANG Zhili (Department of Thyroid, Breast and Hernia Surgery, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

[Abstract] Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are one of the most abundant and critical components in tumor microenvironment, which not only provide physical support for tumor cells, but also play a key role in promoting or delaying tumor occurrence and development. CAFs are a highly abundant and heterogeneous mesenchymal cell line, which contain a large number of cell subsets with different phenotypes and functions. Targeted therapies for CAFs also emerge as demanded. In order to improve the understanding of CAFs in malignant tumors, we elucidate the heterogeneity of CAFs origins, phenotypes and related functions, as well as the research progress of their application in targeted therapy.

[Key words] cancer-associated fibroblasts (CAFs); tumor microenvironment; heterogeneity; targeted therapy

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(12): 1319-1327. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.12.002]

肿瘤间质中存在一群被活化的成纤维细胞, 表达成纤维细胞特异性蛋白1(fibroblast-specific protein 1, FSP1)、波形蛋白(vimentin, VIM)、 α -平滑肌肌动蛋白(alpha smooth muscle actin, α -SMA)、成纤维细胞活化蛋白 α (fibroblast activation protein α , FAP α)、血小板衍生的生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)等基因, 与肿瘤的生长, 尤其与转移及治疗抵抗有关, 称之为癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)^[1]。CAF是大部分实体恶性肿瘤微环境(tumor microenvironment,

TME)的重要组成部分, 被誉为基质重构的建筑师^[2]。近年来, 应用单细胞转录组测序(single cell RNA sequencing, scRNA-seq)等技术的研究不仅证实了CAF存在, 而且发现它的表型具有时空特点, 展示出

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81472499)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81472499)

[作者简介] 闫廷(1994-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤细胞及其微环境的基础与临床研究, E-mail: rubyyan529@163.com

[通信作者] 杨治力(YANG Zhili, corresponding author), E-mail: yangzhililaoshi@126.com

异质性与可塑性,其被分为多种亚型细胞群,执行多种肿瘤相关功能^[3-5]。随着对TME特征的深入研究,基于分子分型的精准治疗使患者获益明显,因此针对CAF的靶向治疗将是肿瘤精准治疗的重要组成部分。然而由于高度异质性和高度可塑性,就其来源、亚型和生物学特征而言,CAF的定义非常模糊;并且不同研究之间标志物的定义差异很大,导致促肿瘤的CAF亚型不能被特异性靶向以改善患者预后。本文重点阐述目前对CAF的起源、表型和功能异质性的理解,以及其在靶向治疗中应用的探索进展,以期提高对恶性肿瘤中CAF的认识。

1 CAFs来源的异质性

CAF实际上是形态不同的成纤维细胞样细胞,起源高度异质,来自不同的组织或细胞^[1,6-7]。来源不同可能决定了CAF群体的异质性,进而影响其表型和功能。

1.1 正常成纤维细胞是CAF主要来源

大量研究证实组织中的正常成纤维细胞可转化为CAF。荧光标记小鼠乳腺癌模型显示,局部成纤维细胞是CAF的主要来源^[8]。在人卵巢癌组织中也获得了类似的发现^[9]。此外,静止的胰腺星状细胞和肝星状细胞是胰腺和肝脏中的常驻成纤维细胞,经激活后表达 α -SMA,可获得与肝癌侵袭转移相关的肌成纤维细胞样表型^[10]。

1.2 经上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)的癌细胞来源

RHIM等^[11]通过体内谱系追踪到胰腺癌细胞可以发生EMT而获得间充质表型,并且发生EMT后的部分细胞启动干细胞程序,获得CD24⁺CD44⁺干细胞表型的胰腺癌细胞更容易进入血液循环并存活。乳腺癌细胞也可以表现出成纤维细胞特征,并具有分化成为肌成纤维细胞的能力^[8]。然而,EMT来源之说仍存在争议。WESTCOTT等^[12]认为,在侵袭过程中只是肿瘤细胞状态转变为间质侵袭状态,而肿瘤细胞并未在真正经历过EMT后变成间质细胞。

1.3 骨髓衍生的间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BM-MSC)来源

在一项胃癌研究^[13]中,肿瘤基质中高达20%的 α -SMA⁺CAF来自BM-MSC。骨髓瘤、乳腺癌、胰腺癌和胃癌等的体外和体内示踪研究^[14-16]都证明,BM-MSC可以分化为大量的CAF。其中在乳腺癌中证明骨髓来源CAF低表达PDGFR α ,并且在功能上不同于高表达PDGFR α 的CAF,这表明表型和功能异质性在某种程度上可以由CAF的来源决定^[17]。

1.4 驻留组织的其他细胞来源

在TME或周围组织中发现的许多细胞类型都可以作为CAF的来源,这些细胞包括脂肪细胞、内皮细胞和周细胞等。周细胞和内皮细胞经历内皮间质转化(endothelial to mesenchymal transition, EndMT)为CAF^[18]。人类脂肪组织衍生的干细胞(human adipose tissue derived stem cells, hASCs)与乳腺癌细胞相邻,在转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)影响下,大量的hASCs分化为肌CAF样表型,其表达 α -SMA和肌腱蛋白C(tenascin-C, TNC)^[19]。

2 不同实体肿瘤中CAF表型的异质性

2.1 不同肿瘤间CAF的异质性(表1)

2.1.1 胰腺癌 OHLUND等^[20]通过3D共培养观察到胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)内CAF的空间异质性,与肿瘤细胞直接接触的CAF高表达 α -SMA,称为肌成纤维CAF(myofibroblastic CAF, myCAF)。myCAF在近端围绕肿瘤导管,并通过邻分泌机制与肿瘤细胞相互作用;而远离癌细胞的CAF低表达 α -SMA,通过旁分泌释放促炎细胞因子,被称为炎症性CAF(inflammatory CAF, iCAF)。ELYADA等^[21]利用scRNA-seq也证实了PDAC中myCAF和iCAF的存在,并定义了它们独特的基因特征。此外,作者还鉴定了一种新型的抗原提呈CAF亚群(antigen-presenting CAF, apCAF),体外实验表明apCAF能将抗原提呈给CD4⁺T细胞,并可能调节胰腺的免疫反应。

2.1.2 乳腺癌 COSTA等^[22]使用6个CAF标志物(CD29、FSP1、FAP、 α -SMA、PDGFR β 和CAV1)行细胞流式分选,把乳腺癌源的CAF分为4个独特的CAF亚群(S1~S4)。CAF-S1和CAF-S4这两个亚群都高表达 α -SMA,但是只有CAF-S1高表达FAP。其中CAF-S1表现出免疫调节基因的特征,这群细胞可以充当T淋巴细胞的免疫抑制剂和调节剂,促进免疫抑制环境。作者还指出,在4个CAF亚群中,可能存在更多的异质性。BARTOSCHEK等^[23]对乳腺癌进展晚期阶段的小鼠模型行scRNA-seq,也确定了CAF的4个亚型,分别称为血管CAF(vCAF)、基质CAF(mCAF)、细胞周期CAF(cCAF)和发育CAF(dCAF),它们表现出空间和功能的异质性。vCAF被证明起源于血管周围腔室,在肿瘤进展的过程中发挥侵入肿瘤基质作用;而cCAF是增殖性vCAF的一部分;mCAF主要来自静止的成纤维细胞,大量表达免疫趋化因子CXCL14,提示其具有调节肿瘤免疫反应的作用;dCAF似乎是来源于EMT的恶性上皮细胞。

2.1.3 头颈部癌 在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中,COSTEA等^[24]利

用流式细胞术分选和免疫组化辨别出以不同机制促进OSCC细胞侵袭的CAF亚型:CAF_s-N和CAF_s-D。其中CAF_s-N包括很多高分泌透明质酸的运动性成纤维细胞,阻断透明质酸的合成,会抑制CAF_s-N的迁移,进而减弱其相邻OSCC细胞的侵袭功能。相反,CAF_s-D携带的运动型成纤维细胞较少,合成的TGF- β 1水平较高;TGF- β 1不会刺激CAF_s-D迁移,但会增强恶性角质形成细胞的侵袭和EMT标志基因的表达。此外,PATEL等^[25]通过流式细胞术在OSCC中鉴定出两个表达不同水平 α -SMA的CAF_s亚群,即 α -SMA⁻(CAF_s-C1)和 α -SMA⁺(CAF_s-C2)。与CAF_s-C2亚组相比,CAF_s-C1通过释放BMP4调节癌细胞增殖并抑制口腔癌细胞的自我更新。

2.1.4 肝癌 为了能更好地区分CAF_s在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)微环境中的表型和生物学功能,许多学者试图从新鲜HCC组织中分离出这些成纤维细胞,它们都呈现活化的肌成纤维细胞表型,表达 α -SMA、FAP、VIM、FSP-1、PDGFRs和胶原1 α ^[26]。因为没有明确的CAF_s标志物,所以通常联合检测几种标志来鉴定它们的表型。例如,LI等^[27]发现从HCC组织中分离的CAF_s表达 α -SMA和VIM,但不表达CD31或CD68;LAU等^[28]基于免疫荧光和流式细胞术发现HCC相关的成纤维细胞表达 α -SMA和FAP,但不表达CD31、甲胎蛋白(AFP)和细胞角蛋白。值得注意的是,从新鲜HCC组织中分离出的CAF_s也表现出间充质干细胞表型,表现为克隆形成能力增强^[29]。

2.1.5 胃肠道肿瘤 根据TGF- β 基因的表达,LI等^[4]使用scRNA-seq鉴定了人类结直肠肿瘤中的两种CAF_s亚群:其中CAF_s-A表达MMP2、DCN和COL1A2;CAF_s-B表达 α -SMA、TAGLN和PDGFA。CAF_s-A可能代表正常成纤维细胞和CAF_s-B之间的中间状态,或者可能是独立的CAF_s亚型。Asporin是一种CAF_s标志物,通过激活RAC1促进胃癌细胞和CAF_s的协同侵袭^[30]。然而乳腺癌CAF_s中的Asporin通过抑制癌细胞的TGF- β 途径和EMT而发挥肿瘤抑制作用,并且Asporin在人乳腺癌基质中的高表达与乳腺癌患者更好的预后相关^[31]。这个相互矛盾的结果反映了CAF_s亚群功能的多样性,某个分子可在不同的CAF_s亚群中发挥不同的作用。

2.1.6 肺癌 肺是一个复杂的器官,其中成纤维细胞与许多正常肺功能相关。应用scRNA-Seq技术在小鼠健康肺中鉴定了5个成纤维细胞亚群,在纤维化肺中鉴定了6个亚群,包括一种高表达PDGFR β 的独特成纤维细胞类型^[31]。PDGFR α 的高表达与非小细胞肺癌患者较好的预后相关,而PDGFR β 的高表达对

此类患者预后却有不同的影响^[32]。鉴于这些发现,考虑将PDGFRs作为非小细胞肺癌的治疗靶点时,需要非常小心。HOSHINO等^[33]还确定了podoplanin⁺成纤维细胞的亚群,来源于血管外膜成纤维细胞,可促进肺腺癌的形成。最近的研究^[34]认为,在CAF_s中podoplanin的表达可预测肺癌患者的不良预后。

虽然CAF_s在表型上是异质的,各种成纤维细胞标志物的表达极其不均匀,在不同的CAF_s亚群之间差异很大,但它们大多数表达 α -SMA、VIM、FSP1和FAP(表1)。很明显,没有一个单一的明确的标志物可以用来识别CAF_s亚群。事实上,新数据不断出现,各种CAF_s亚型不断增加,肿瘤中目前尚没有找到一种公认且方便的标志物。因此有必要采取更精细的研究技术,对各种CAF_s的特征及功能展开深入研究,努力实现CAF_s鉴定的标准化,以提高不同研究领域的交叉适用性。

2.2 原发和转移灶中CAF_s的异质性

通过使用scRNA-seq、谱系追踪、流式细胞分选术和细胞免疫等技术的研究,使CAF_s表型得到了进一步的明晰,同一肿瘤中使用不同的研究方法、分子标志物和命名方式,可以证明同一肿瘤内可能存在不同的CAF_s亚群。但同时也有越来越多的证据表明,同种肿瘤的原发和转移灶的CAF_s也存在明显异质性。

OHLUND^[20]等分别在PDAC的原发和转移灶中分离到的CAF_s所分泌的细胞因子不同,与原发灶相比,转移灶中的CAF_s不表达LIF和IL-11,这证明CAF_s也具有转移背景依赖性。从8例乳腺癌的不同转移部位收集了CAF_s,并将其与原发灶的CAF_s进行比较,两部位之间存在明显的转录组差异,干扰素相关基因和IGF2在转移灶CAF_s中的表达增加,且转移灶CAF_s具有更强的侵袭性、免疫抑制性和耐药性^[35]。

2.3 CAF_s亚群的可塑性

CAF_s有许多亚型,但对其可塑性的了解却很少。即使CAF_s本身具有遗传稳定性,但改变癌细胞的表观遗传学可能直接影响CAF_s分泌不同的细胞因子,从而导致CAF_s类似于癌症干细胞一样,具有高度可塑性,并随时间变化而表达各种表型分子,即具有时间异质性^[36]。OHLUND等^[20]在胰腺癌中鉴定的两个互斥的CAF_s亚型(myCAF_s和iCAF_s)具有动态互变特征,myCAF_s可以转变为iCAF_s,反之亦然,然而调控这些细胞状态形成和转变的详细机制还需要进一步研究。同样,ELYADA等^[21]证实,apCAF_s在培养中可分化为myCAF_s。学者们普遍认为,在临床治疗上可利用CAF_s的可塑性,一方面调节肿瘤中CAF_s的活性;另一方面可使促癌的CAF_s转化为抑癌的CAF_s。

表1 不同实体肿瘤间CAF的异质性

肿瘤	CAF亚群	表型分子	功能	参考文献
胰腺癌	myCAFs	ACTA2, VIM	通过旁分泌与肿瘤细胞相互作用	[20-21]
	iCAFs	IL-6, IL11	通过旁分泌释放促炎细胞因子	
	myCAFs	ACTA2, TAGLN	不很清楚	
	iCAFs	IL-6, CXCL12	不很清楚	
	apCAFs	CD74, H2-Ab1	抗原提呈给T细胞,并参与免疫反应	
乳腺癌	CAFs-S1	FAP, ACTA2	吸引T细胞并有助于免疫抑制	[22-23]
	CAFs-S2	CD29, FSP1	不很清楚	
	CAFs-S3	FSP1, PDGFRB	不很清楚	
	CAFs-S4	CD29, ACTA2	不很清楚	
	vCAFs	FAP, ACTA2, Notch3	侵入肿瘤基质	
	mCAFs	FAP, ACTA2, PDGFRA	表达免疫趋化因子CXCL14,参与肿瘤免疫	
	cCAFs	FAP, ACTA2	不很清楚	
	dCAFs	FAP, ACTA2, SCRG1	来源于EMT的恶性上皮细胞	
	头颈癌	CAFs-N	CXCL12, NR2F1	
CAFs-D	NRP2, PAX3	合成较高水平的TGF-β1		
CAFs-C1	α-SMA ⁻	不很清楚		
CAFs-C2	α-SMA ⁺	释放BMP4以调控增殖并抑制口腔癌细胞的自我更新		
肝癌	不很清楚	α-SMA, FAP, vimentin	体外可促进索拉非尼的耐药性和肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭;体内可促进肿瘤发生,	[27-29]
	不很清楚	α-SMA, FAP	保持和增强HCC细胞的干细胞特性	
	不很清楚	CD90 ⁺ , CD73 ⁺ , CD105 ⁺ , CD29 ⁺ , CD44 ⁺ , CD166 ⁺ ;	免疫抑制:减弱NK细胞的细胞毒性	
		CD34, CD31 ⁻ , CD45 ⁻ , HLA-DR ⁻		
结直肠癌	CAFs-A	MMP2, DCN, COLIA2	正常成纤维细胞和CAFs-B之间的中间状态,或者是独立的CAF亚型	[4]
	CAFs-B	α-SMA, TAGLN, PDGFA	不很清楚	
胃癌	不很清楚	Asporin	通过激活RAC1促进胃癌细胞和CAF的协同侵袭	[30]
肺癌	不很清楚	PDGFRα	预后好	[32-34]
	不很清楚	PDGFRβ	预后差	
	不很清楚	Podoplanin	增强肺腺癌肿瘤的形成;预测其不良预后	

3 CAFs功能的异质性

3.1 CAFs的促癌功能

3.1.1 促进肿瘤生长和转移 CAFs通过几种机制促进肿瘤的生长和转移:(1)CAF通过分泌生长因子直接诱导癌细胞增殖,其中通过旁分泌途径分泌多种生长因子和细胞因子(如CXCL12、CCL7、TGF-β、FGFs、HGF、POSTN和TNC等),从而增强癌细胞的存活、增殖、干性和转移能力,直接影响肿瘤进展^[37-38]。(2)诱导血管生成。CAF还可以分泌VEGF、FGF和IL-6来重建肿瘤血管,并分泌IL-1、IL-6、TNF-α、TGF-β、SDF-1和CCL2等炎症因子,改变基质的硬度以促进癌细胞的存活、增殖和迁移,并加强免疫抑制微环境^[39]。(3)重塑支持肿瘤细胞入侵的细胞外基质。

CAF还可以利用对癌细胞的黏附作用,促进CAF与癌细胞的集体侵袭或共同迁移^[40]。

3.1.2 促进免疫逃逸 近年来,CAF被认为是影响肿瘤微环境免疫调节的主要参与者,可通过多种机制促进肿瘤的免疫逃逸:(1)CAF驱动免疫抑制,其具有使各种免疫细胞向免疫抑制表型转化的功能。从人类肝癌组织中分离到的CAF能够通过IL-6介导的STAT3信号来驱动单核细胞和中性粒细胞的免疫抑制基因表达^[41-42]。(2)细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的重塑和纤维化驱动了免疫抑制性微环境。CAF介导的ECM重塑在促进黑色素瘤转移以及衰老方面具有重要作用,当年轻皮肤的成纤维细胞产生大量ECM成分时,衰老的成纤维细胞开始表达透明质酸和蛋白聚糖连接蛋白,从而促进了黑色素

瘤细胞的转移^[43]。(3)募集免疫细胞。在多种肿瘤小鼠模型中, CAFs 可将巨噬细胞募集入 TME 中^[44-46]。胰腺癌中的 apCAF 参与抗原提呈^[21], 乳腺癌中的 CAFs-S1 亚群也被发现与 Treg 细胞的募集、滞留和分化有关^[22], 这可能代表了一种普遍的现象, 即 CAFs 影响肿瘤免疫的功能是由不同的亚群所介导。

3.1.3 促进治疗抵抗 CAFs 在原发性耐药和获得性耐药中均发挥重要作用。(1)原发性耐药中, CAFs 会固有地增加生长因子和炎性细胞因子的水平, 从而减弱抗癌治疗的功效^[47]。例如 CAFs 通过激活胰岛素受体 (insulin receptor, IR)/胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R) 信号轴产生大量的胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2), 从而使胆管癌和胰腺癌细胞对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 产生抗性^[48-49]。(2)获得性耐药中, CAFs 可引发慢性炎症, 例如以 NF- κ B 信号依赖性方式募集致瘤性巨噬细胞, 从而促进肿瘤生长和血管生成^[46]。此外, 从新鲜切除的化疗后的人结直肠癌标本中提取的 CAFs, 其 IL-7 表达要高于未化疗标本的 CAFs^[50], 这也证明在化疗应激的暴露下, 这些成纤维细胞进一步获得促炎表型, 从而导致癌细胞的生存相关信号增加。

3.1.4 促进代谢重编程 CAFs 通过改变能量代谢增强癌细胞对营养微环境的适应性, 支持了癌细胞的异常增殖。CAFs 分泌的细胞因子 (包括 CCL5、IL-6 和 CXCL10 等) 通过促进磷酸葡萄糖变位酶的磷酸化增加癌细胞中的糖原动员, 促进 NADPH 合成和 TCA 循环来调节癌细胞的代谢, 从而使卵巢癌细胞增殖并转移^[51]。TME 具有很高的动态性, 可利用的氧气和营养可能永远不会恒定, CAFs 可促进癌细胞相应地重新编程其代谢。

3.2 CAFs 的抑癌作用

虽然在各种实体瘤中的代谢、免疫调节或旁分泌信号转导功能的一系列研究中均表明 CAFs 具有肿瘤促进作用, 但也有研究证明了 CAFs 的抗肿瘤作用^[52-54]。在急性伤口愈合过程中, 肌成纤维细胞衍生的 ECM 快速形成纤维化瘢痕, 以阻止病原体的播散, 从而形成屏障作用。一些研究支持 CAFs 的形成也是机体防御癌症机制的一部分。

PDAC 基质主要由肌成纤维细胞组成, 其特征在于高表达 α -SMA^[55]。虽然大量的体内外实验证明 CAFs 通过不同途径促进 PDAC 的形成和转移, 然而 RHIM 等^[53]在小鼠 PDAC 中耗竭 α -SMA⁺ 细胞可导致肿瘤浸润增加、存活率降低、肿瘤内缺氧增加、调节性 T 细胞的比例也增多, 证明表达 α -SMA 的 CAFs 可能限制了肿瘤的进展, 支持 CAFs 参与癌症防御的推测。同

样, 在胰腺肿瘤小鼠中通过靶向 SHH 通路来减少基质中的 α -SMA⁺ 细胞也导致了肿瘤侵袭性更强^[53]。但是体内系统复杂, 耗竭表达 α -SMA 的 CAFs 导致肿瘤生长活跃可能还有其他机制。 α -SMA 在 CAFs 以外的细胞中也有表达, α -SMA⁺ 细胞的耗竭可能涉及其他类型的细胞, 从而造成肿瘤更活跃的结果。既往有两个相似的以沉默 IKK β 观察 CAFs 作用的研究, 却得出了两个独立的矛盾结论: IKK β 的沉默既能促进肿瘤生长^[56] 又能减少炎症和抑制肿瘤^[57]。但该两个研究使用不同的方法对成纤维细胞进行标记和鉴定, 前者使用 COL I 而后者使用 COL VI。这说明 CAFs 分类的模糊性会导致矛盾的研究结果, 因此针对不同功能 CAFs 亚群的分子特征和特异标志物迫切需要研究清楚。

4 CAFs 在靶向治疗中的应用

TME 中的 CAFs 与多种癌症的预后较差有关^[58-60]。CAFs 是结直肠癌患者肿瘤复发的有效预测指标, 其产生的 IGF2 促进结直肠癌细胞的侵袭和转移^[61]。最近研究^[62]表明, CAFs 在调节管腔型乳腺癌向总体生存率最差的基底样癌的表型转化中也起关键作用。CAFs 与多种肿瘤预后相关, 在肿瘤组成中数量较多, 且遗传学稳定, 因此被认为是有希望的治疗靶点。

4.1 通过表面标志直接靶向 CAFs

如前所述, 与正常成纤维细胞相比, CAFs 中多种膜蛋白被上调, 这些膜蛋白可能充当潜在的靶标。例如, FAP 是 CAFs 表达的表面蛋白, 针对 FAP 的鼠源单克隆抗体在肺癌、胰腺癌、结直肠癌和头颈部癌的移植模型中显示出显著的肿瘤抑制作用, 可以降低成纤维细胞的含量和血管的密度, 且没有出现明显的毒性作用^[63-64]。在转移性肝癌患者的 I 期临床试验中, FAP 作为治疗靶点无明显副作用; 但是在转移性结直肠癌的 II 期研究中却没有显示出显著的治疗效果^[65]。

4.2 使 CAFs 失活

CAFs 通常被描述为一组支持肿瘤进展 (或在某些情况下抑制肿瘤) 的持续活跃的成纤维样细胞, 因此对抗其生物学功能的方法之一是将 CAFs 还原为静止状态或抑制肿瘤状态。在 PDAC 患者中, 经常会发现缺乏脂溶性维生素 (如维生素 A 和维生素 D)。在 PDAC 的小鼠模型中, 使用全反式视黄酸恢复了视黄醇水平并能抑制肿瘤的生长, 从该肿瘤模型中分离出的 CAFs 已被还原为失活状态^[66]。

4.3 靶向 CAFs 旁分泌信号通路

CAFs 分泌许多细胞因子和生长因子, 以支持肿瘤生长并调节肿瘤细胞的恶性行为。故 HGF 和 IL-6

等几个分泌蛋白作为治疗靶标已被广泛研究,靶向HGF/Met信号通路和IL-6的单克隆抗体和小分子药物均已开展临床试验,但结果大多令人失望。有人提出可能联合其他治疗才能充分发挥靶向该途径的潜力^[67]。一项I期临床研究^[68]表明,靶向IL-6的人源化单克隆抗体托珠单抗和干扰素、卡铂或多柔比星的联合对于治疗卵巢癌是安全且有效的。

4.4 靶向CAFs衍生的细胞外基质蛋白

肌腱蛋白C(tenascin C, TNC)是一种细胞外基质蛋白,可调节细胞黏附和转移活性。TNC的靶向剂¹³¹I-m81C6是¹³¹I标记的鼠单克隆抗体,已在复发性恶性神经胶质瘤的II期临床试验中显示出生存获益^[69]。MMP在CAFs介导的细胞外基质重塑中也起重要作用^[70]。在过去的10年中,已经开发了50多种MMP抑制剂,但是它们均未在抗癌治疗的III期临床试验中获得成功。

针对CAFs的靶向疗法缺乏真正有意义的进展,具有极大的挑战性。如前所述,与正常成纤维细胞相比,CAFs中多种膜蛋白(例如FAP)都可能充当潜在的靶标,然而单个标志可能无法涵盖整个CAFs群体,部分消除又可能增强肿瘤的侵袭性;而且肿瘤在随着时间变化,表达的标志蛋白也在发生变化,这又形成了另一种异质性。

5 结 语

近年来,CAFs在肿瘤生物学领域中的重要作用已逐渐显现,并受到广泛关注。CAFs作为微环境中的主要成分,是具有不同亚群和功能的异质细胞,可影响癌细胞的定植、生长、侵袭、转移和治疗抵抗,发挥促肿瘤或抑肿瘤的双重作用,对患者的治疗预后具有重要影响。越来越清楚的是,CAFs亚群对肿瘤的双重作用可能是由于其不同的起源和肿瘤进展过程中表型的动态演变造成。在体外研究的CAFs原代细胞大多数是混合的,促肿瘤CAFs分泌的生长因子有可能掩盖了抑肿瘤亚群的作用。因此,全面认识并深入研究CAFs表型及其与癌细胞的相互影响和共同进化机制极其重要。

尽管目前认为CAFs不仅促进肿瘤进展而且亦可抑制肿瘤生长,但越来越多的证据表明,针对CAFs的靶向治疗能带来巨大潜在收益。由于CAFs没有精确的定义、缺少特异性分子标志物、功能异质性明显,以及与癌细胞的相互动态影响,所以在抑制肿瘤亚群被明确识别和特征化之前,以CAFs为潜在靶点的肿瘤治疗研究仍存在巨大挑战。随着单细胞水平的多组学、谱系追踪等生物技术的成熟,CAFs的时空表型、亚型转化及与癌细胞的互相作用等将得到深刻

认识,并将进一步明晰它们高度异质性的生物学起源和各自功能,从而必将研发出针对CAFs亚型的有效靶向治疗药物,促进肿瘤精准治疗的发展。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN X, SONG E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(2): 99-115. DOI:10.1038/s41573-018-0004-1.
- [2] SANTI A, KUGERATSKI F G, ZANIVAN S. Cancer associated fibroblasts: the architects of stroma remodeling[J/OL]. *Proteomics*, 2018, 18(5/6): e1700167[2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5900985/>. DOI:10.1002/pmic.201700167.
- [3] ZELTZ C, PRIMAC I, ERUSAPPAN P, et al. Cancer-associated fibroblasts in desmoplastic tumors: emerging role of integrins[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 62: 166-181[2020-10-12]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X19300380>. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.08.004.
- [4] LI H, COURTOIS E T, SENGUPTA D, et al. Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(5): 708-718. DOI: 10.1038/ng.3818.
- [5] KOBAYASHI H, ENOMOTO A, WOODS S L, et al. Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(5): 282-295. DOI:10.1038/s41575-019-0115-0.
- [6] ISHII G, OCHIAI A, NERI S. Phenotypic and functional heterogeneity of cancer-associated fibroblast within the tumor microenvironment[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99(Pt B): 186-196. DOI:10.1016/j.addr.2015.07.007.
- [7] LLURI R. The biology and function of fibroblasts in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9): 582-598. DOI:10.1038/nrc.2016.73.
- [8] PETERSEN O W, NIELSEN H L, GUDJONSSON T, et al. Epithelial to mesenchymal transition in human breast cancer can provide a nonmalignant stroma[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(2): 391-402. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63834-5.
- [9] FUJISAWA M, MOH-MOH-AUNG A, ZENG Z, et al. Ovarian stromal cells as a source of cancer-associated fibroblasts in human epithelial ovarian cancer: A histopathological study[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205494 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6179287/>. DOI:10.1371/journal.pone.0205494.
- [10] YIN C, EVASON K J, ASAHINA K, et al. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 1902-1910. DOI:10.1172/jci66369.
- [11] RHIM A D, MIREK E T, AIELLO N M, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation[J]. *Cell*, 2012, 148(1/2): 349-361. DOI:10.1016/j.cell.2011.11.025.
- [12] WESTCOTT J M, PRECHTL A M, MAINE E A, et al. An epigenetically distinct breast cancer cell subpopulation promotes collective invasion[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 1927-1943. DOI: 10.1172/jci77767.
- [13] QUANTE M, TU S P, TOMITA H, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 257-272. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.020.
- [14] JUNG Y, KIM J K, SHIOZAWA Y, et al. Recruitment of mesenchymal

- stem cells into prostate tumours promotes metastasis[J/OL]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1795[2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3649763/>. DOI:10.1038/ncomms2766.
- [15] ZHU Q, ZHANG X, ZHANG L, et al. The IL-6-STAT3 axis mediates a reciprocal crosstalk between cancer-derived mesenchymal stem cells and neutrophils to synergistically prompt gastric cancer progression[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1295 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4611735/>. DOI:10.1038/cddis.2014.263.
- [16] WEBER C E, KOTHARI A N, WAI P Y, et al. Osteopontin mediates an MZF1-TGF- β 1-dependent transformation of mesenchymal stem cells into cancer-associated fibroblasts in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(37): 4821-4833. DOI:10.1038/onc.2014.410.
- [17] RAZ Y, COHEN N, SHANI O, et al. Bone marrow-derived fibroblasts are a functionally distinct stromal cell population in breast cancer[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(12): 3075-3093. DOI: 10.1084/jem.20180818.
- [18] MADAR S, GOLDSTEIN I, ROTTER V. 'Cancer associated fibroblasts'-more than meets the eye[J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19 (8): 447-453. DOI:10.1016/j.molmed.2013.05.004.
- [19] JOTZU C, ALT E, WELTE G, et al. Adipose tissue derived stem cells differentiate into carcinoma-associated fibroblast-like cells under the influence of tumor derived factors[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2011, 34(1): 55-67. DOI:10.1007/s13402-011-0012-1.
- [20] OHLUND D, HANDLY-SANTANA A, BIFFI G, et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(3): 579-596. DOI: 10.1084/jem.20162024.
- [21] ELYADA E, BOLISETTY M, LAISE P, et al. Cross-species single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma reveals antigen-presenting cancer-associated fibroblasts[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9 (8): 1102-1123. DOI:10.1158/2159-8290.Cd-19-0094.
- [22] COSTA A, KIEFFER Y, SCHOLER-DAHIREL A, et al. Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 463-479. DOI:10.1016/j.ccell.2018.01.011.
- [23] BARTOSCHEK M, OSKOLKOV N, BOCCI M, et al. Spatially and functionally distinct subclasses of breast cancer-associated fibroblasts revealed by single cell RNA sequencing[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5150 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279758/>. DOI:10.1038/s41467-018-07582-3.
- [24] COSTEA D E, HILLS A, OSMAN A H, et al. Identification of two distinct carcinoma-associated fibroblast subtypes with differential tumor-promoting abilities in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(13): 3888-3901. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-12-4150.
- [25] PATEL A K, VIPPARTHI K, THATIKONDA V, et al. A subtype of cancer-associated fibroblasts with lower expression of alpha-smooth muscle actin suppresses stemness through BMP4 in oral carcinoma[J/OL]. *Oncogenesis*, 2018, 7(10): 78 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172238/>. DOI:10.1038/s41389-018-0087-x.
- [26] YIN Z, DONG C, JIANG K, et al. Heterogeneity of cancer-associated fibroblasts and roles in the progression, prognosis, and therapy of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 101[2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6757399/>. DOI:10.1186/s13045-019-0782-x.
- [27] LI Y, WANG R, XIONG S, et al. Cancer-associated fibroblasts promote the stemness of CD24(+) liver cells via paracrine signaling [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(2): 243-255. DOI:10.1007/s00109-018-1731-9.
- [28] LAU E Y, LO J, CHENG B Y, et al. Cancer-associated fibroblasts regulate tumor-initiating cell plasticity in hepatocellular carcinoma through c-Met/FRA1/HEY1 signaling[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(6): 1175-1189. DOI:10.1016/j.celrep.2016.04.019.
- [29] LI T, YANG Y, HUA X, et al. Hepatocellular carcinoma-associated fibroblasts trigger NK cell dysfunction via PGE2 and IDO[J]. *Cancer Lett*, 2012, 318(2): 154-161. DOI:10.1016/j.canlet.2011.12.020.
- [30] SATOYOSHI R, KURIYAMA S, AIBA N, et al. Asporin activates coordinated invasion of scirrhous gastric cancer and cancer-associated fibroblasts[J]. *Oncogene*, 2015, 34(5): 650-660. DOI: 10.1038/onc.2013.584.
- [31] MARIS P, BLOMME A, PALACIOS A P, et al. Asporin is a fibroblast-derived TGF- β 1 inhibitor and a tumor suppressor associated with good prognosis in breast cancer[J/OL]. *PLoS Med*, 2015, 12(9): e1001871[2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556693/>. DOI:10.1371/journal.pmed.1001871.
- [32] KILVAER T K, RAKAEE M, HELLEVIK T, et al. Differential prognostic impact of platelet-derived growth factor receptor expression in NSCLC[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10163 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629689/>. DOI: 10.1038/s41598-019-46510-3.
- [33] HOSHINO A, ISHII G, ITO T, et al. Podoplanin-positive fibroblasts enhance lung adenocarcinoma tumor formation: podoplanin in fibroblast functions for tumor progression [J]. *Cancer Res*, 2011, 71 (14): 4769-4779. DOI:10.1158/0008-5472.Can-10-3228.
- [34] YURUGI Y, WAKAHARA M, MATSUOKA Y, et al. Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts predicts poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the lung[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(1): 207-213. DOI:10.21873/anticancer.11308.
- [35] GUI Y, AGUILAR-MAHECHA A, KRZEMIEN U, et al. Metastatic breast carcinoma-associated fibroblasts have enhanced protumorigenic properties related to increased IGF2 expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23):7229-7242 DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-19-1268.
- [36] QURESHI-BAIG K, ULLMANN P, HAAN S, et al. Tumor-initiating cells: a critical review of isolation approaches and new challenges in targeting strategies[J/OL]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 40[2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5314476/>. DOI:10.1186/s12943-017-0602-2.
- [37] ALEXANDER J, CUKIERMAN E. Stromal dynamic reciprocity in cancer: intricacies of fibroblastic-ECM interactions[J/OL]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 42:80-93[2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064819/>. DOI:10.1016/j.ceb.2016.05.002.
- [38] CIRRI P, CHIARUGI P. Cancer-associated-fibroblasts and tumour cells: a diabolic liaison driving cancer progression [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(1/2): 195-208. DOI:10.1007/s10555-011-9340-x.
- [39] GASCARD P, TLSTY T D. Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(9): 1002-1019. DOI:10.1101/gad.279737.116.
- [40] LABERNADIE A, KATO T, BRUGUES A, et al. A mechanically

- active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(3): 224-237. DOI:10.1038/ncb3478.
- [41] CHENG Y, LI H, DENG Y, et al. Cancer-associated fibroblasts induce PD-L1⁺ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4): 422 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5859264/>. DOI: 10.1038/s41419-018-0458-4.
- [42] DENG Y, CHENG J, FU B, et al. Hepatic carcinoma-associated fibroblasts enhance immune suppression by facilitating the generation of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(8): 1090-1101. DOI:10.1038/onc.2016.273.
- [43] KAUR A, ECKER B L, DOUGLASS S M, et al. Remodeling of the collagen matrix in aging skin promotes melanoma metastasis and affects immune cell motility[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(1): 64-81. DOI:10.1158/2159-8290.Cd-18-0193.
- [44] COHEN N, SHANI O, RAZ Y, et al. Fibroblasts drive an immunosuppressive and growth-promoting microenvironment in breast cancer via secretion of chitinase 3-like 1[J]. *Oncogene*, 2017, 36(31): 4457-4468. DOI:10.1038/onc.2017.65.
- [45] AUGSTEN M, SJOBERG E, FRINGS O, et al. Cancer-associated fibroblasts expressing CXCL14 rely upon NOS1-derived nitric oxide signaling for their tumor-supporting properties[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 2999-3010. DOI: 10.1158/0008-5472.Ccr-13-2740.
- [46] EREZ N, TRUITT M, OLSON P, et al. Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF-kappaB-dependent manner [J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(2): 135-147. DOI:10.1016/j.ccr.2009.12.041.
- [47] YOSHIDA G J. Regulation of heterogeneous cancer-associated fibroblasts: the molecular pathology of activated signaling pathways [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 112 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296768/>. DOI: 10.1186/s13046-020-01611-0.
- [48] VAQUERO J, LOBE C, TAHRAOUI S, et al. The IGF2/IR/IGF1R pathway in tumor cells and myofibroblasts mediates resistance to EGFR inhibition in cholangiocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(17): 4282-4296. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-17-3725.
- [49] IRELAND L, SANTOS A, AHMED M S, et al. Chemoresistance in pancreatic cancer is driven by stroma-derived insulin-like growth factors[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(23): 6851-6863. DOI: 10.1158/0008-5472.Ccr-16-1201.
- [50] LOTTI F, JARRAR A M, PAI R K, et al. Chemotherapy activates cancer-associated fibroblasts to maintain colorectal cancer-initiating cells by IL-17A[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(13): 2851-2872. DOI: 10.1084/jem.20131195.
- [51] CURTIS M, KENNY H A, ASHCROFT B, et al. Fibroblasts mobilize tumor cell glycogen to promote proliferation and metastasis[J/OL]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 141-155, e149 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326875/>. DOI:10.1016/j.cmet.2018.08.007.
- [52] OZDEMIR B C, PENTCHEVA-HOANG T, CARSTENS J L, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6): 719-734. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.005.
- [53] RHIM A D, OBERSTEIN P E, THOMAS D H, et al. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6): 735-747. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.021.
- [54] MIYAI Y, ESAKI N, TAKAHASHI M, et al. Cancer-associated fibroblasts that restrain cancer progression: Hypotheses and perspectives[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(4): 1047-1057. DOI:10.1111/cas.14346.
- [55] FEIG C, GOPINATHAN A, NEESSE A, et al. The pancreas cancer microenvironment[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(16): 4266-4276. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-11-3114.
- [56] PALLANGYO C K, ZIEGLER P K, GRETEN F R. IKK β acts as a tumor suppressor in cancer-associated fibroblasts during intestinal tumorigenesis[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(13): 2253-2266. DOI: 10.1084/jem.20150576.
- [57] HARPER J, SAINSON R C. Regulation of the anti-tumour immune response by cancer-associated fibroblasts[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 25:69-77 [2020-10-12]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X14000029>. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.12.005.
- [58] LIU L, LIU L, YAO H H, et al. Stromal myofibroblasts are associated with poor prognosis in solid cancers: a meta-analysis of published studies[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159947 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4961396/>. DOI:10.1371/journal.pone.0159947.
- [59] BONOLLO F, THALMANN G N, KRUTHOF-DE JULIO M, et al. The role of cancer-associated fibroblasts in prostate cancer tumorigenesis[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1887 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266882/>. DOI:10.3390/cancers12071887.
- [60] NORTON J, FOSTER D, CHINTA M, et al. Pancreatic cancer associated fibroblasts (CAF): under-explored target for pancreatic cancer treatment [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1347 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32466266/>. DOI:10.3390/cancers12051347.
- [61] UNGER C, KRAMER N, UNTERLEUTHNER D, et al. Stroma-derived IGF2 promotes colon cancer progression via paracrine and autocrine mechanisms[J]. *Oncogene*, 2017, 36(38): 5341-5355. DOI: 10.1038/onc.2017.116.
- [62] ROSWALL P, BOCCI M, BARTOSCHEK M, et al. Microenvironmental control of breast cancer subtype elicited through paracrine platelet-derived growth factor-CC signaling[J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 463-473. DOI:10.1038/nm.4494.
- [63] LAPLAGNE C, DOMAGALA M, LE NAOUR A, et al. Latest advances in targeting the tumor microenvironment for tumor suppression[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4719 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6801830/>. DOI: 10.3390/ijms20194719.
- [64] FITZGERALD A A, WEINER L M. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(3): 783-803. DOI:10.1007/s10555-020-09909-3.
- [65] VASIEVICH E A, HUANG L. The suppressive tumor microenvironment: a challenge in cancer immunotherapy[J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(3):

- 635-641. DOI:10.1021/mp1004228.
- [66] SHERMAN M H, YU R T, ENGLE D D, et al. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 80-93. DOI:10.1016/j.cell.2014.08.007.
- [67] ROLFO C, VAN DER STEEN N, PAUWELS P, et al. Onartuzumab in lung cancer: the fall of Icarus? [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(5): 487-489. DOI:10.1586/14737140.2015.1031219.
- [68] DIJKGRAAF E M, SANTEGOETS S J, REYNERS A K, et al. A phase I trial combining carboplatin/doxorubicin with tocilizumab, an anti-IL-6R monoclonal antibody, and interferon-alpha2b in patients with recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2141-2149. DOI:10.1093/annonc/mdv309.
- [69] LIU T, ZHOU L, LI D, et al. Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 60 [2020-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6492564/>. DOI:10.3389/fcell.2019.00060.
- [70] BONNANS C, CHOU J, WERB Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 786-801. DOI:10.1038/nrm3904.

[收稿日期] 2020-10-15

[修回日期] 2020-12-01

[本文编辑] 韩丹